

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 09-100298

(43)Date of publication of application : 15.04.1997

---

(51)Int.Cl. C07K 14/415  
A61K 35/78  
A61K 35/78  
A61K 38/55

---

(21)Application number : 07-291603

(71)Applicant : FUJIMOTO SEIYAKU KK  
MAEDA HIROSHI

(22)Date of filing : 02.10.1995

(72)Inventor : MAEDA HIROSHI  
AKAIKE TAKAAKI  
OIDE HIROISA  
YONEDA FUMIO  
KINOSHITA CHIKAKO

---

**(54) TRYPSIN INHIBITOR DERIVATIVE HAVING KALLIKREIN INHIBITING ACTION****(57)Abstract:**

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To obtain an acylgelatinized trypsin inhibitor derivative useful as an agent for treating and preventing septicemia, pancreatitis or shock diseases and having kallikrein inhibiting action.

**SOLUTION:** This acylgelatinized trypsin inhibitor derivative is obtained by fragmenting gelatin comprising a collagen or a soluble collagen or a substance obtained by irreversibly converting a collagen to water-soluble derivative, fractionating the fragment, purifying a part having low antigenicity, further, acylating the gelatin fraction and further converting the acylated material to an acylgelatin derivative increased in water soluble property. The inhibitor hardly has rejection symptom and has long half value period in blood and can be used as an agent for treating and preventing septicemia, pancreatitis or shock diseases.

---

**LEGAL STATUS**

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平9-100298

(43)公開日 平成9年(1997)4月15日

(51)Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 K 14/415			C 0 7 K 14/415	
A 6 1 K 35/78	ABN		A 6 1 K 35/78	ABN
	AED			AED J
38/55	AC J		37/64	AC J

審査請求 未請求 請求項の数9 書面 (全 10 頁)

(21)出願番号 特願平7-291603

(22)出願日 平成7年(1995)10月2日

(71)出願人 000224673

藤本製薬株式会社

大阪府松原市西大塚1丁目3番40号

(71)出願人 000201320

前田 浩

熊本県熊本市保田窪3丁目21番19号

(72)発明者 前田 浩

熊本県熊本市保田窪3丁目21番地19号

(72)発明者 赤池 孝章

熊本県熊本市長嶺町2042-191

(74)代理人 弁理士 伊藤 武雄

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 カリクレイン阻害作用を有するトリプシンインヒビター誘導体

(57)【要約】

【目的】 本発明は、敗血症、肺炎、又はショック症状の治療及び予防剤として有望なカリクレイン阻害作用を有するアシルゼラチン化トリプシンインヒビター誘導体を提供する。

【構成】 コラーゲン、好ましくは可溶性のコラーゲン又はコラーゲンを不可逆的に水溶性の誘導体とした物質であるゼラチンを、フラグメント化し、分画し、抗原性の低い部分を精製し、更に、このゼラチン分画をアシル化して更に水溶性を増したアシルゼラチン誘導体とした後、大豆クリニッツ型トリプシンインヒビターと結合させることにより、異物拒絶反応が少なく、かつ、血中の半減期が長い敗血症、肺炎、又はショック症状の治療及び予防剤と用いることができるアシルゼラチン化大豆クニッツ型トリプシンインヒビター誘導体を得る。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 カリクレイン阻害作用を有するアシルゼラチン化大豆クニツ型トリプシンインヒビター誘導体

【請求項2】 アシル基が、サクシニル基、マロニル基、マロイル基、アコニイル基なる群から選ばれた請求項1記載の誘導体

【請求項3】 請求項1～2記載の誘導体を含有する敗血症又は肺炎の治療及び予防剤

【請求項4】 請求項1～2記載の誘導体を含有するショック症状の治療及び予防剤

【請求項5】 ショック症状が敗血症又は急性の肺炎に起因したものであることを特徴とする請求項4記載の治療及び予防剤

【請求項6】 有機酸から誘導されるアシル基とゼラチンを結合させてアシルゼラチンとした後、縮合剤の存在下で、大豆クニツ型トリプシンインヒビターと結合させて得られることを特徴とする請求項1記載の誘導体。

【請求項7】 コハク酸から誘導されるサクシニルとゼラチンを結合させてサクシニルゼラチンとした後、縮合剤に1-エチル-3-[3-ジメチルアミノプロピル]-カルバジイミドを用い、大豆クニツ型トリプシンインヒビターと結合させて得られることを特徴とするサクシニルゼラチン化大豆クニツ型トリプシンインヒビター

【請求項8】 有機酸から誘導されるアシル基とゼラチンを結合させてアシルゼラチンとした後、縮合剤の存在下で、大豆クニツ型トリプシンインヒビターと結合させる工程を特徴とする請求項1記載の誘導体の製造方法

【請求項9】 アシル基がコハク酸から誘導されるサクシニル基であり、縮合剤が1-エチル-3-[3-ジメチルアミノプロピル]-カルバジイミドであり、得られる誘導体がサクシニルゼラチン化大豆クニツ型トリプシンインヒビターであることを特徴とする請求項8記載の製造方法

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、敗血症、肺炎、又はショック症状の治療及び予防剤として有望なカリクレイン阻害作用を有するアシルゼラチン化されたトリプシンインヒビター誘導体を提供するものである。

【0002】

【従来の技術】敗血症は、生体内にある感染病巣から、持続的に細菌及びその産生する毒素、とりわけ、プロテアーゼが産生され、それが血中に流出し、血中のハーゲマン因子、プレカリクレイン等のブラジキニン産生酵素が活性化され、重篤な全身症状を呈する疾患である（*Clinica Chimica Acta*, 185, 357～368, 1989, *Journal Biological Chemistry*, 264, 10589～10594, 1989）。それらはカリクレインがキ

ニノーゲンに作用することによってキニン（ブラジキニン）が多量に産生され、その結果、血圧低下、乏尿、呼吸不全、意識障害などを伴ういわゆるショック状態となり、しばしば死に至ることも稀ではない。キニンは、また、細菌等の感染局所から他臓器への播種、毒素の拡散にも関与している。この様に、敗血症に陥る機序については、感染に対する過剰あるいは異常な生体反応が主要要因であり、各種のケミカルメディエーターネットワーク、とりわけ、カリクレインによるキニンの産生が関与しており、細胞障害を経て、高率に多臓器不全を合併することが知られている。

【0003】一方、急性肺炎は、十二指腸液の膵管内への逆流、胆汁の界面活性（detergent）作用によるトリプシンの活性化や遊離促進、セルレインの過大刺激による細胞小胞体又はリソゾーム等の成熟過程の障害により、酵素前駆体（proenzyme）とカテプシンB等のリソゾーム酵素の解離が進行せず、トリプシノーゲンが活性化を受け、一連の消化酵素の異常活性化が起こるとされている疾患である。トリプシンはまた、前記のプレカリクレインをカリクレインに活性化し、多量のキニンの産生となり、血圧低下、疼痛、更に、急性肺炎の重症例では、しばしばその初期にショックを伴い、臓器障害が必発するが、その時期に血液凝固系の穴進、及び重篤な例では、急性血管内血液凝固症候（DIC）の所見が見られ、また、実際のヒトの症状ではしばしば肺血症を伴う場合が多い厚生省指定の難病である。この急性肺炎に陥る機序については、膵からの蛋白分解酵素の血中移行あるいは感染に伴うエンドトキシン血症が主因となり、第一段階は、それらによるキニンと一酸化窒素の過剰産生、更に、感染による血液の過凝固状態又はショック症状が出現し、次いで第二段階では、第一段階で生じた状態のため、好中球から好中球エラスターゼに代表される中性プロテアーゼの放出が起こる。しかし、エンドトキシンもエラスターゼも究極的にはカリクレインの産生、そのことによるキニンの活性化（産生）となり、キニンはまた一酸化窒素の産生となり、低血圧やショック症状を引き起こす。これが臓器不全につながると思われる。このとき、肝要な鍵を握っているのはカリクレインであり、それを抑えることはキニン産生を抑え、状態の改善となるのである。

【0004】以上の如く、カリクレインの活性化とキニン産生により、敗血症及び急性肺炎は、血管透過性の亢進、血管拡張作用、血圧降下、エンドトキシン血症、過凝固状態が生じて、その結果、臓器障害、臓器不全又はショック症状等が発症する疾患であり、これらショック症状等の早期の阻止はその予後を大きく左右する重要な治療とされている。病態の発現機序から、敗血症急性期及び重症急性肺炎における蛋白分解酵素阻害剤の投与は妥当な治療方法であると考えられるが、現状では十分な治療効果をあげている薬剤は少なく、重症急性肺炎の死

亡率は30～50%以上と極めて不良である。

#### 【0005】

【発明が解決しようとする課題】本願発明者らは、これら疾患には、血中に蛋白分解酵素が大量に放出されることによって引き起こされる血漿カリクレインの活性化が、血管透過性の亢進、血管拡張作用、血圧降下等の生理活性物質であるキニンを大量に産生されることが密接に関連していると考え、緑膿菌、セラチア、ストレプトマイセス、ポルフィロモナスなどの敗血症をおこす原因菌ら又はそれらに由来する蛋白分解酵素によって引き起こされた血管透過性の亢進や血圧低下又はショック等は、一様にカリクレイン-キニン系を阻害することにより改善又は予防する可能性があること (Infection and Immunity 48, 747-753, 1985, J. Bioactive and Compatible Polymers 3, 27-43, 1988, Recent Progress on Kinin, 362-369, 1992, FEMS Microbiology Letter, 114, 109-114, 1993)、及び、カリクレイン-キニン系の阻害剤の1つである大豆クリニッツ型トリプシンインヒビターが、敗血症、急性肺炎又はそれらに伴うショック症状への応用に優れた効果を示すことを報告した (J. Pharm. Sci. 78 (3) 219-222, 1989)。

【0006】しかし、大豆クリニッツ型トリプシンインヒビターは、血中カリクレイン活性の非常に強い阻害活性 ( $K_i$  値、 $\leq 10^{-10}$  M) を有する酵素で一時的には敗血症、急性肺炎において優れた効果を示すものの、生体内での半減期及び効果時間が短く、又、大豆クリニッツ型トリプシンインヒビター自体が生体にとって異物蛋白であるため、短い半減期を前提とした投与量の増加又は反復投与は、発熱、発疹、アレルギー等の生体の異物拒絶反応が障害となるという問題があった。

#### 【0007】

【問題点を解決するための手段】本願発明者らは、大豆クリニッツ型トリプシンインヒビターの問題点を解決するために鋭意研究した結果、コラーゲン、好ましくは可溶性のコラーゲン又はコラーゲンを不可逆的に水溶性の誘導体とした物質であるゼラチン、好ましくはフラグメント化し、分画し、抗原性の低い部分を精製したゼラチンを、大豆クリニッツ型トリプシンインヒビターと結合させた誘導体が有効であること、更に、このゼラチン分画をアシル化して更に水溶性を増したアシルゼラチン誘導体とすることが望ましいこと、すなわち、サクシニルゼラチン化大豆クリニッツ型トリプシンインヒビター (Saccage I-SBT I) に代表される本願発明物のアシルゼラチン化大豆クリニッツ型トリプシンインヒビター誘導体が、生体内において、異物拒絶反応が少なく、且つ、その効果は飛躍的に高まり持続することを知見し、

この発明を完成したものである。

【0008】本発明に用いられるアシルゼラチン化大豆クリニッツ型トリプシンインヒビター誘導体は、ゼラチン、好ましくは分子量約2万～10万のフラグメント化されたゼラチンに、例えば、コハク酸、リンゴ酸、マロン酸等又はそれらの無水物を、好ましくは中性～弱アルカリ性、更に好ましくはpH7.0～9.5で、ゼラチンの遊離アミノ基をほぼ完全に、好ましくは95%以上ブロックし、ゼラチン同士の分子間架橋を防止する。透析等で、アシル化されたゼラチン誘導体を未反応の有機酸から分別する。これと大豆クリニッツ型トリプシンインヒビターを、1-エチル-3-[3-ジメチルアミノプロピル]-カルボジイミド (EDCI) 等の縮合剤を用い好ましくは酸性条件下で反応せしめ、アシルゼラチン縮合のアシルゼラチン化大豆クリニッツ型トリプシンインヒビター誘導体、即ちサクシニルゼラチン化大豆クリニッツ型トリプシンインヒビター、マロイルゼラチン化大豆クリニッツ型トリプシンインヒビター、マロニルゼラチン化大豆クリニッツ型トリプシンインヒビター等が得られる。これら生成物の反応液からの単離は、一般的な手法、例えばカラム等で分離する方法等で行える。

#### 【0009】

【発明の効果】本発明のアシルゼラチン化大豆クリニッツ型トリプシンインヒビター誘導体は、大豆クリニッツ型トリプシンインヒビターと比較して、敗血症、急性肺炎、ショック症状等の治療において、減弱、阻止又はその維持をせしめる効果が飛躍的に高まり持続した。

【0010】以下、この発明を具体的に説明するが、例示は説明用のものであって、本願発明の限定を意図したものではない。

#### 【0011】

##### 【実施例1】

(大豆クリニッツ型トリプシンインヒビターの調製例) 低変性脱脂大豆から分離大豆蛋白を製造する過程で得られる大豆ホエーを濃縮し、この濃縮物 (粗蛋白含有率5.5%) 1容に対し0℃以下に冷却した0.5容のアセトンを加えて約1時間攪拌し、遠心分離により得られた上清に対し、さらに1.5容のアセトンを加えて0～4℃で約1時間攪拌し、遠心分離して得られた沈殿面分を、水に対して透析した。この透析液に1/50量の0.5Mリン酸ナトリウム緩衝液 (pH7.0) を加えpHを7.0に調節し、DEAE-セルロースイオン交換カラムに通して、該樹脂に吸着させ、次いで食塩濃度が0～0.4Mの直線的な勾配を有するようにした溶出液を、フラクションコレクターにより分画し、ボウマン-バーク型トリプシンインヒビター又はクリニッツ型トリプシンインヒビターに富む画分を得た。これを塩析濃縮し、さらにボウマン-バーク型トリプシンインヒビターについてはCMセルロースイオン交換樹脂でさらに精製し、各濃縮精製物に硫酸を0.8飽和になるように加え

て等電点沈殿後、凍結乾燥してクニッツ型トリプシンインヒビター標品及びボウマン-バーク型トリプシンインヒビター標品を得た。各標品の純度は、SDS含有ポリアクリルアミドゲル電気泳動で、蛋白中95%以上であった。又、比活性は前者が1.97 Units/mg蛋白、後者が3.3 Units/mg蛋白であった。

## 【0012】

## 【実施例2】

(サクシニルゼラチン化大豆クニッツ型トリプシンインヒビター誘導体の調製例) 分子量2万~10万にフラグメント化し、分画し、ゼラチンに対し、約100倍モル量以上の過剰な無水コハク酸を、pH8.3の条件下で反応させ、サクシニル化させた。これによって、ゼラチンの遊離アミノ酸をほぼ完全にブロックされた。これによってゼラチン分子同志の分子間架橋が抑えられる。この過程においてアミノ基の修飾率はトリニトロベンゼンスルホン酸塩(TNBS)法により、98%と推定された。このサクシニルゼラチンを常法(透析、ゲルクロマトグラフィー)により精製した後に凍結乾燥した。実施例1の方法で得た大豆クニッツ型トリプシンインヒビター(SBTI)50mgとサクシニルゼラチン160mgを6mlの水に溶かし、0.1M塩酸でpH4.75とし、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩60mg添加し、4℃で5時

間攪拌しながら反応させた。反応終了後0.05Mリン酸カリウム緩衝液(pH7.0)で透析し、更にセルロファインGCL-300-m(3.5×70cm、チソKK製)カラムを用いて流速60ml/hrでゲルろ過を行い、5mlずつ分取した。サクシニルゼラチン化大豆クニッツ型トリプシンインヒビター(Suc-gel-SBTI)は、紫外吸収と抗トリプシン活性のあるフラクションを採取した。これをアミコン-8050(YM-30メンブラン)を用いて脱イオン水で濃縮透析し、凍結乾燥して調製した。

【0013】サクシニルゼラチン(Suc-gel)、大豆クニッツ型トリプシンインヒビター(SBTI)、サクシニルゼラチン化大豆クニッツ型トリプシンインヒビター(Suc-gel-SBTI)の各物性を表1に示す。又、ゼラチンフラグメント(gel)、サクシニルゼラチン(Suc-gel)、大豆クニッツ型トリプシンインヒビター(SBTI)、サクシニルゼラチン化大豆クニッツ型トリプシンインヒビター(Suc-gel-SBTI)の各々1mg/ml濃度の紫外吸収スペクトルを図1、各々の赤外線吸収スペクトルを図2~図5に示す。

## 【0014】

## 【表1】

	Suc-gel	SBTI	Suc-gel-SBTI
平均分子量	32,000	21,000	100,000
サクシニルゼラチン 化量(mol)	—	0	2.5
トリプシン含有率(mol%)	10.9	0	7.9
トリプシン50%阻害時の量(mg)	—	0.38	1.48
トリプシン50%阻害時の量(nmol)	—	18.1	14.8

Suc-gel :サクシニルゼラチン

SBTI :大豆クニッツ型トリプシンインヒビター

Suc-gel-SBTI :サクシニルゼラチン化大豆クニッツ型トリプシンインヒビター

## 【0015】

## 【図1】

## 【0016】

## 【図2】

## 【0017】

## 【図3】

## 【0018】

## 【図4】

## 【0019】

## 【図5】

## 【0020】

## 【実施例3】

(トリプシン誘発致死性ショックマウスの生存率の改善効果) 雄性ddY系マウスに25mg/kgのトリプシンを尾静脈から注射し、2時間後の生存率を算出をす

る。大豆クニッツ型トリプシンインヒビター(SBTI)、サクシニルゼラチン化大豆クニッツ型トリプシンインヒビター(Suc-gel-SBTI)、生理食塩液の投与は、トリプシン投与の420~1分前に投与した。表2に示すように、対照群ではトリプシンを尾静脈から注射2時間後には、全例死亡したのに対し、大豆クニッツ型トリプシンインヒビター投与では明らかに生存率が増加した。さらに、サクシニルゼラチン化大豆クニッツ型トリプシンインヒビターを投与した場合には、大豆クニッツ型トリプシンインヒビター投与では効果が認められなくなる240分前投与においてもなお75%の生存率を得た。更に、420分前投与においても50%の高い生存率を示し、サクシニルゼラチン化大豆クニッツ型トリプシンインヒビターの優位性が認められた。

## 【0021】

【表2】

マウスにおけるトリブシン誘発性の致死ショックに対する  
SBTI 及び Suc-gel-SBTI の効果

薬物投与群	用量 <sup>a)</sup>	投与時期 <sup>b)</sup>	生存率 (%) <sup>c)</sup>
生理食塩液群			0 (0/29)
対 照 群 (SBTI群)	80	1 分	42 (5/12)
	100	1	86 (12/14)
	100	60	50 (5/10)
	100	120	50 (5/10)
	100	180	18 (2/11)
	100	240	0 (0/6)
Suc-gel-SBTI群	100	1 分	81 (13/16)
	100	60	75 (9/12)
	100	120	75 (9/12)
	100	180	75 (9/12)
	100	240	75 (9/12)
	100	300	66 (8/12)
	100	360	58 (7/12)
	100	420	50 (6/12)

a) 用量 (units/kg)

b) トリブシン (2.5mg/kg) 投与前の薬物投与時間 (分)

c) トリブシン投与2時間後の生存率 (%)

【0022】

【実施例4】

(緑膿菌由来エラスターゼ誘発性低血圧に対する阻害作用) 雄性ウイスター系ラットをペントバルビタールナトリウムで麻酔し、頸動脈にカテーテルを挿入固定し、電気血圧計にて動脈血圧をモニターする。大動脈静脈薬物投与カテーテルを挿入し、緑膿菌由来エラスターゼ (PE) 0.8 mg/kg を注射すると、著明な全身血圧の低下を示し、ショック症状を呈する。これに大豆クニツ型トリブシンインヒビターを投与しておくと、このPEによる全身血圧低下は完全に阻害され、ショックに対する予防効果を示した (図6)。さらにサクシニルゼラチン化大豆クニツ型トリブシンインヒビター (Suc-gel-SBTI) を投与した場合、大豆クニツ型トリブシンインヒビター (SBTI) のみを投与した時と比べ血圧低下の抑制は強くかつ長期間にわたって作用することが示された (図7)。

【0023】

【図6】

【0024】

【図7】

【0025】

【実施例5】

(緑膿菌由来エラスターゼ誘発による血中キニン (ブラジキニン) 遊離増加作用に対する阻害効果) 雄性ウイスター系ラットを用いて、実施例4と同様に実施した時の血中キニン量 (ブラジキニン量: BK) を酵素抗体法 (大日本製薬マーカーキットM, ブラジキニン測定キット) により測定したところ、PE投与後には明らかな血中キ

ニン量の増加が認められた。そのキニン増加は、大豆クニツ型トリブシンインヒビター (SBTI) 又はサクシニルゼラチン化大豆クニツ型トリブシンインヒビター (Suc-gel-SBTI) の投与1分後では完全に抑制された。さらに180分後では、大豆クニツ型トリブシンインヒビター投与ではすでに抑制効果が認められないが、サクシニルゼラチン化大豆クニツ型トリブシンインヒビターの投与では、まだ十分な抑制が認められ、効果が長時間 (8時間以上) 持続的となり、大巾に改善されたことが示された (図8)。

【0026】

【図8】

【0027】

【実施例6】

(サクシニルゼラチン化大豆クニツ型トリブシンインヒビター (Suc-gel-SBTI) の薬物動態) 大豆クニツ型トリブシンインヒビター (SBTI) 及びサクシニルゼラチン化大豆クニツ型トリブシンインヒビター (Suc-gel-SBTI) をDTPAキレート剤に付着させた後、<sup>51</sup>CrClで放射標識し、標識蛋白をセファデックスG-25カラムを用いて分離した。<sup>51</sup>Cr標識した大豆クニツ型トリブシンインヒビター及びサクシニルゼラチン化大豆クニツ型トリブシンインヒビター (約50,000cpm) をddY系マウスに尾静脈投与し、経時的に血中放射能力をガンマカウンタにより測定し血中半減期を算出した。大豆クニツ型トリブシンインヒビターの血中半減期AUCに比べ、サクシニルゼラチン化大豆クニツ型トリブシンインヒビターのそれは、半減期で6倍、AUCでは32

5倍それぞれ増強されており、サクシニルゼラチン化大豆クニッツ型トリプシンインヒビターへの誘導体化により、作用時間が明らかに延長することが示された（表3）。

【表3】 SBTI 及び Suc-gel-SBTI の薬物動態パラメーター

阻害剤	半減期	AUC <sup>a</sup>	CL (ml/h) <sup>b</sup>
		(% of dose min/ml)	
対照(SBTI)	2.0 ± 0.1	316 ± 25	1.9 ± 0.15
Suc-gel-SBTI	12.0 ± 0.3	1170 ± 121	0.51 ± 0.06

a) 曲線下面積

b) 腎クリアランス速度

#### 【図面の簡単な説明】

【図1】図1は、それぞれ、ゼラチンフラグメント (gel)、サクシニルゼラチン (Suc-gel)、大豆クニッツ型トリプシンインヒビター (SBTI)、サクシニルゼラチン化大豆クニッツ型トリプシンインヒビター (Suc-gel-SBTI) の各1mg/ml濃度の紫外吸収スペクトルである。

【図2】サクシニルゼラチン (Suc-gel) の赤外線吸収スペクトルである。

【図3】サクシニルゼラチン化大豆クニッツ型トリプシンインヒビター (Suc-gel-SBTI) の赤外線吸収スペクトルである。

【図4】大豆クニッツ型トリプシンインヒビター (SBTI) の赤外線吸収スペクトルである。

【図5】ゼラチンフラグメント (gel) の赤外線吸収スペクトルである。

【図6】実施例4での緑膿菌由来のエラスターゼ (PE) 投与による血液低下のラットのモデル実験において、大豆クニッツ型トリプシンインヒビター (SBTI) 投与後にPEを投与した群での血圧低下の抑制を血

圧計によって記録したものである。

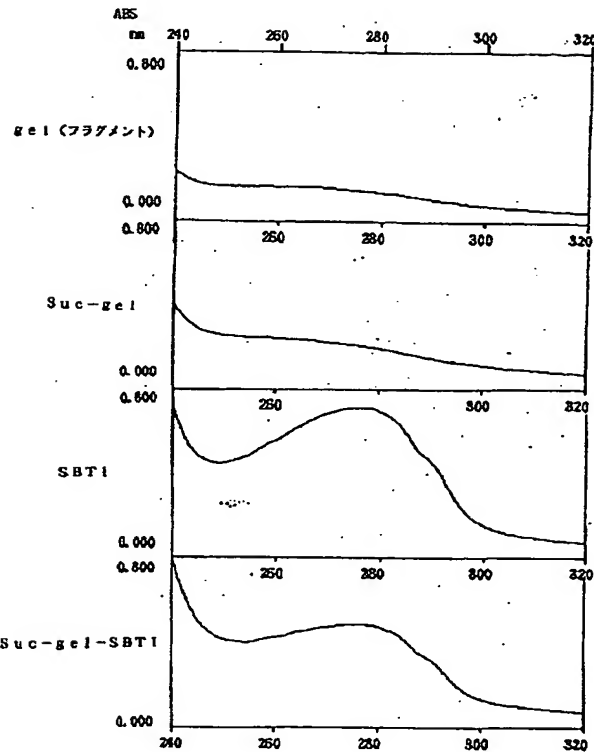
【図7】実施例4のPE投与による血圧低下の程度を経時的（1分、120分、及び180分後）にグラフで示したもので、大豆クニッツ型トリプシンインヒビター (SBTI) とサクシニルゼラチン化大豆クニッツ型トリプシンインヒビター (Suc-gel-SBTI) の効果を比較して示したものである。

【図8】実施例5のPE投与による血中キニン量とその血中キニン生成に対する大豆クニッツ型トリプシンインヒビター (SBTI) とサクシニルゼラチン化大豆クニッツ型トリプシンインヒビター (Suc-gel-SBTI) の影響を、投与1分後と180分後について示したものである。

【図9】実施例6による<sup>51</sup>Cr標識した大豆クニッツ型トリプシンインヒビター及びサクシニルゼラチン化大豆クニッツ型トリプシンインヒビター（約50,000γpm）をddY系マウスに尾静脈投与し、経時的に血中放射能力をガンマカウンタにより測定し、血中濃度の推移を比較した結果である。

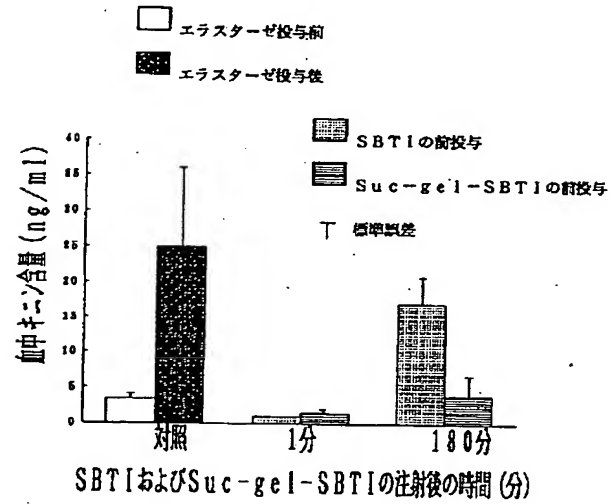
【図1】

各1mg/ml濃度の紫外吸収スペクトル



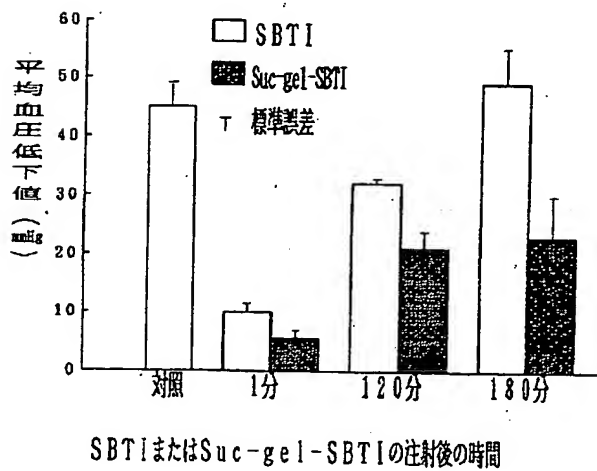
【図7】

緑膿菌由来エラスターゼ投与によって産生した血中キニン（ブラジキニン）へのSBTIとSuc-gel-SBTIの効果



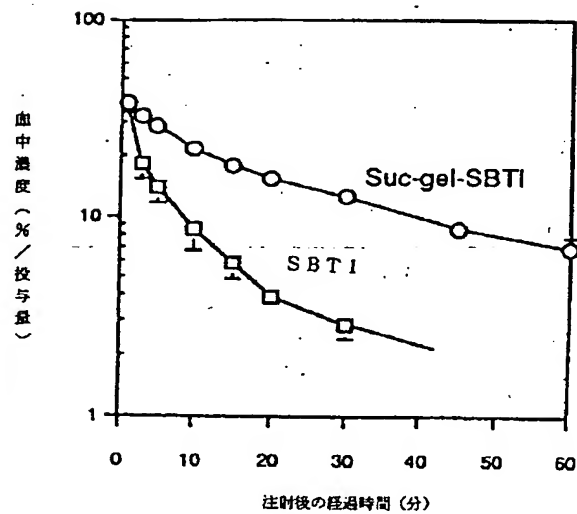
【図8】

SBTIおよびSuc-gel-SBTIの前投与後の緑膿菌由来エラスターゼ投与による平均動脈血圧の経時的変化



【図9】

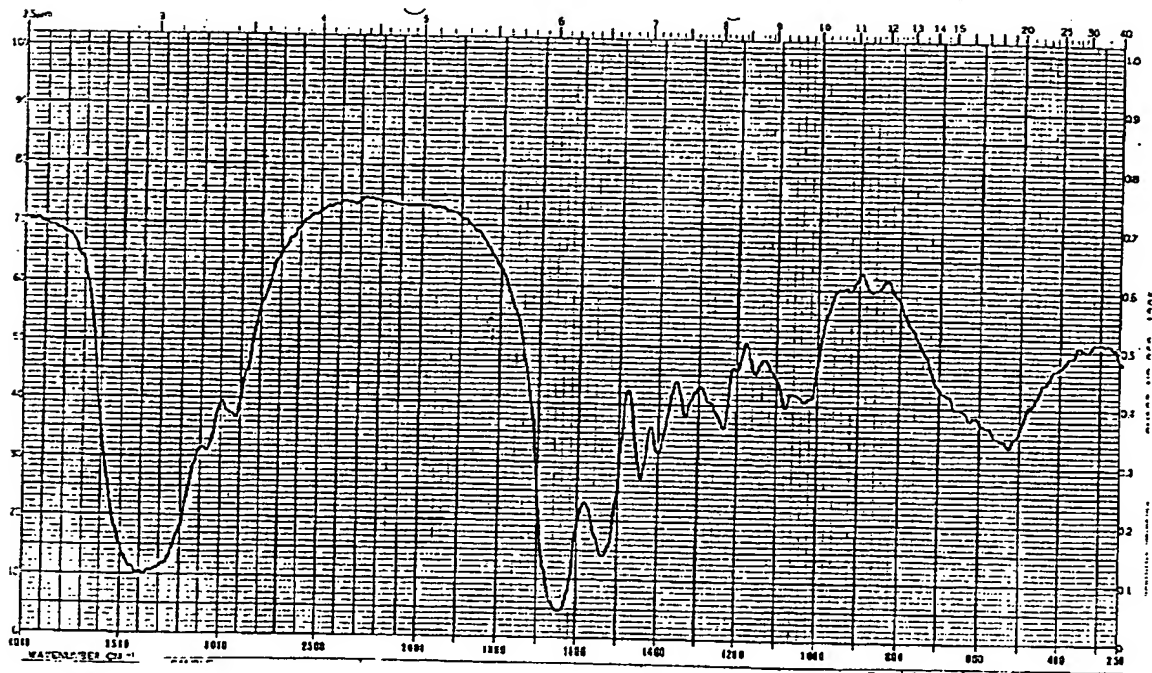
SBTIおよびSuc-gel-SBTI投与後の経時的血中濃度変化





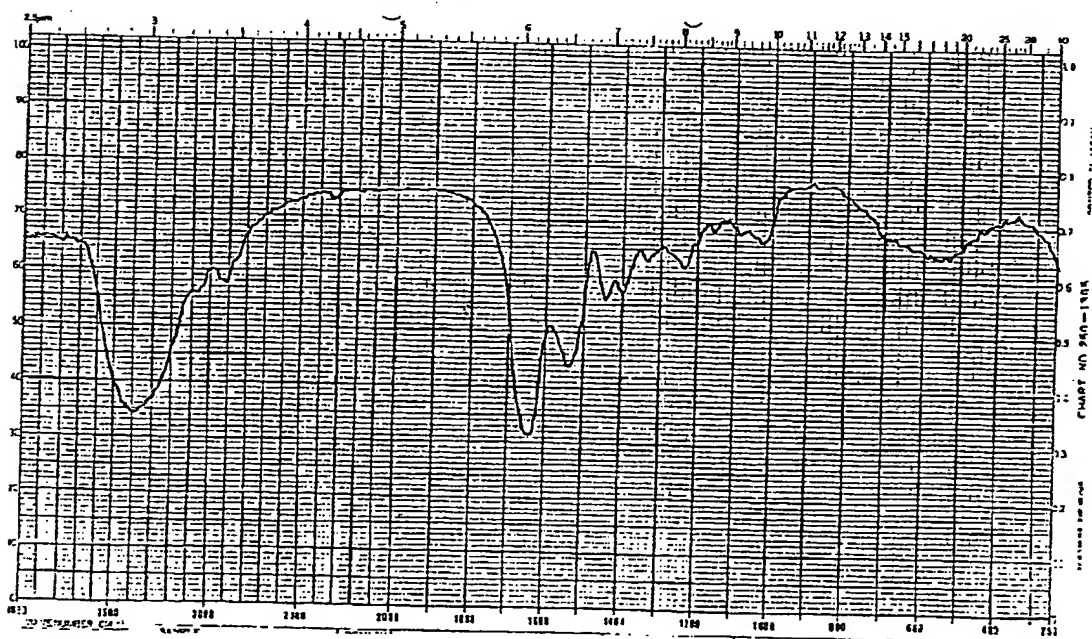
【図2】

gelの赤外線吸収スペクトル



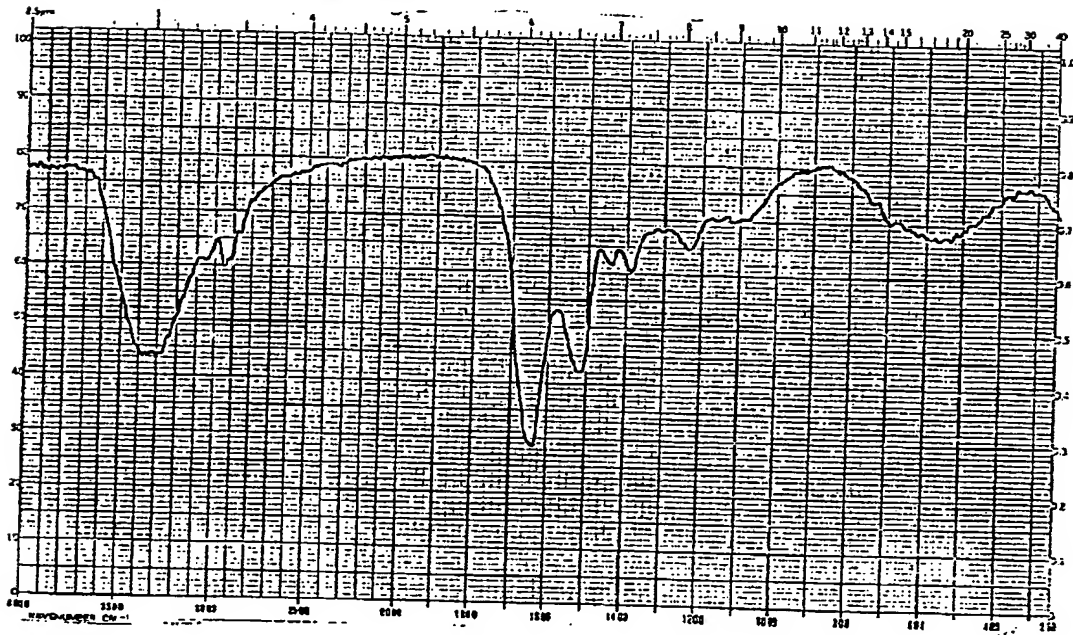
【図3】

Suc-gelの赤外線吸収スペクトル



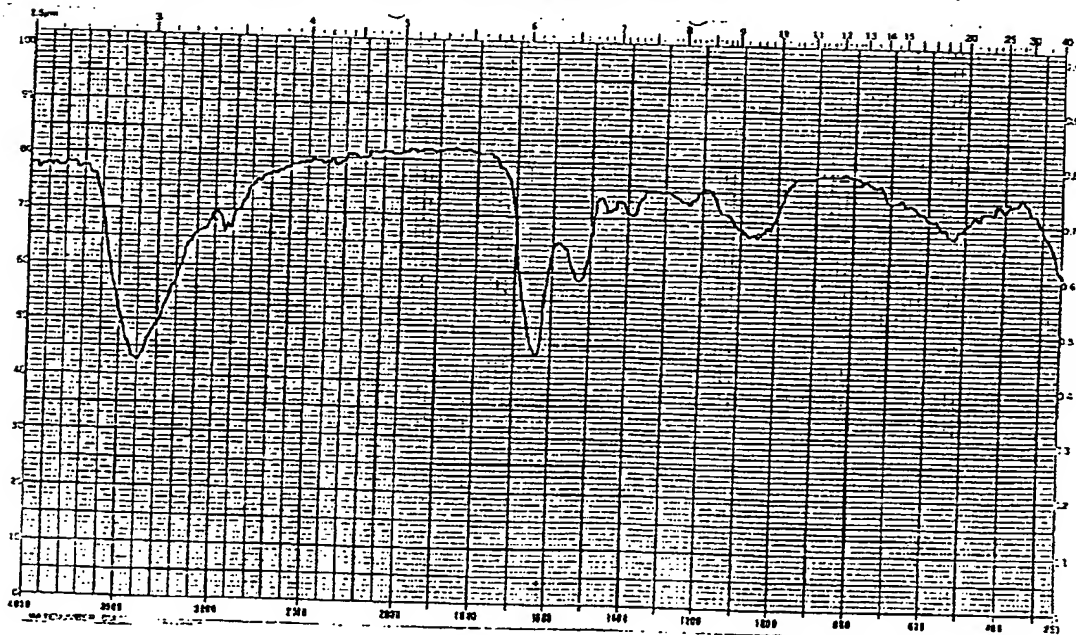
【図4】

SBTIの赤外線吸収スペクトル



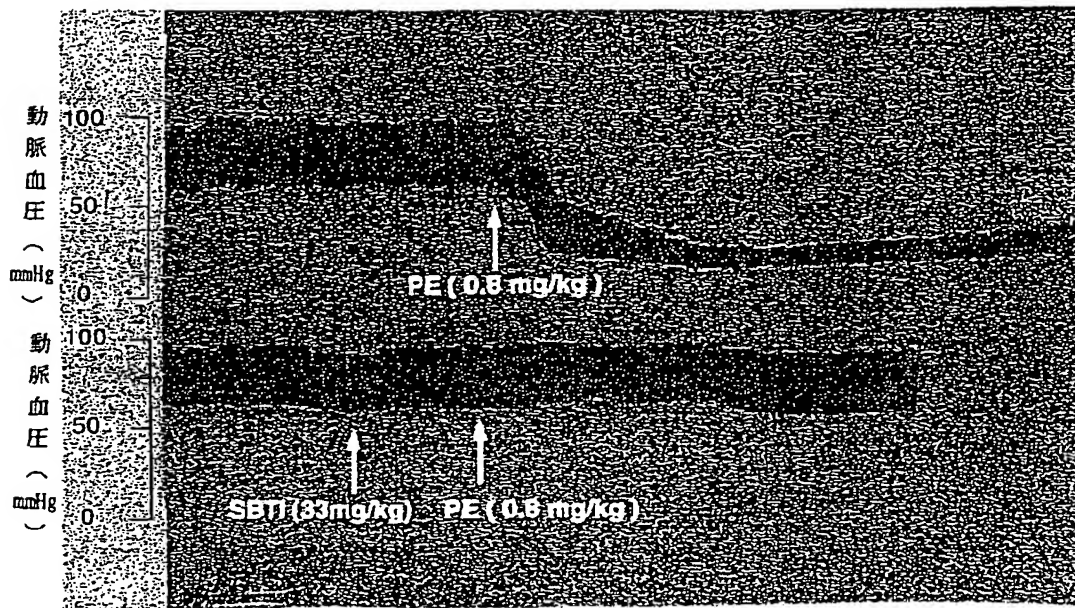
【図5】

Suc-gel-SBTIの赤外線吸収スペクトル



【図6】

緑膿菌由来エラスターゼ（P E）投与による血圧低下反応とS B T I 前投与によるP Eの血圧低下作用の阻害効果



フロントページの続き

(72)発明者 大出 博功  
大阪府松原市西大塚1丁目3番40号 藤本  
製薬株式会社内

(72)発明者 米田 文郎  
大阪府松原市西大塚1丁目3番40号 藤本  
製薬株式会社内

(72)発明者 木下 智佳子  
大阪府松原市西大塚1丁目3番40号 藤本  
製薬株式会社内